

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

417

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

par

**TEXIER Jean-Louis**

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Janvier 1938, à Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

**LES RÉTICULOSARCOMES DU TISSU LYMPHOÏDE  
ESSAI DE CLASSIFICATION HISTO-CYTOLOGIQUE ET CLINIQUE,  
A PROPOS DE CENT DIX CAS.**

---

Président : Mr. G. MATHÉ, Professeur

---

DUPUYTREN-COPY  
9, Rue Dupuytren  
Paris (6<sup>e</sup>)  
1969



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1969

Nº

# THÈSE

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

par

**TEXIER Jean-Louis**

Interne des Hôpitaux de Paris  
Né le 13 Janvier 1938, à Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

**LES RÉTICULOSARCOMES DU TISSU LYMPHOÏDE  
ESSAI DE CLASSIFICATION HISTO-CYTOLOGIQUE ET CLINIQUE,  
A PROPOS DE CENT DIX CAS.**

---

Président : Mr. G. MATHÉ, Professeur

---

DUPUYTREN-COPY  
9, Rue Dupuytren  
Paris (6<sup>e</sup>)  
1969

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme de Docteur)

THÈSE PRÉSENTÉE

PAR M. le Docteur en Médecine



LES HONNORABLES MEMBRES DU JURY

ONT ÉVALUÉ LA QUALITÉ DE LA THÈSE

ET LA MÉRITE DE L'AUTEUR

ET L'ONT DÉCRÉTÉ

LA RÉCOMPENSE

DE LA FACULTÉ

DE MÉDECINE

DE PARIS

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),  
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),  
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE  
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAI-  
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),  
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),  
 LÉLONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN  
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD  
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-  
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU  
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON  
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

## PROFESSEURS :

### A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

|                                           | MM.              |
|-------------------------------------------|------------------|
| Anatomie .....                            | DELMAS (A.)      |
| - .....                                   | HUARD (P.)       |
| - à titre personnel .....                 | CABROL (Ch.)     |
| - - - .....                               | OLIVIER (G.)     |
| Anatomie et Cytologie pathologiques ..... | DELARUE (J.)     |
| - à titre personnel .....                 | NEZELOF (Ch.)    |
| - - - .....                               | ORCEL (L.)       |
| Biochimie médicale .....                  | JAYLE (M.-F.)    |
| - - - .....                               | DESGREZ (P.)     |
| - - - .....                               | POLONOVSKI (J.)  |
| Chimie pathologique .....                 | SCHAPIRA (G.)    |
| - à titre personnel .....                 | CARTIER (P.)     |
| - - - .....                               | DREYFUS (J.-Cl.) |

MM.

|                                                 |                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------|
| Biologie médicale, à titre personnel            | BOURLIERE (F.)          |
| - - -                                           | HARTMANN (L.)           |
| Biophysique médicale                            | BUGNARD (L.)            |
| - - -                                           | DJOURNO (A.)            |
| - - -                                           | DOGNON (A.)             |
| - à titre personnel                             | KELLERSHOHN (L.)        |
| - - -                                           | GOUGEROT (L.)           |
| - - -                                           | ROUCAYROL (J.-Cl.)      |
| Cancérologie expérimentale                      | MATHE (G.)              |
| Génétique fondamentale                          | LEJEUNE (J.)            |
| Histologie et Embryologie                       | COUJARD (R.)            |
| - - -                                           | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) |
| - à titre personnel                             | RACADOT (J.)            |
| Microbiologie                                   | FASQUELLE (R.)          |
| Bactériologie et Virologie                      | TOURNIER (P.)           |
| - à titre personnel                             | BARBIER (P.)            |
| Parasitologie                                   | LARIVIERE (M.)          |
| Pathologie expérimentale et comparée            | MERKLEN (F.-P.)         |
| - à titre personnel                             | LOEPER (J.)             |
| Pharmacologie                                   | BOISSIER (J.-R.)        |
| - - -                                           | LECHAT (P.)             |
| Physiologie                                     | BARGETON (D.)           |
| - - -                                           | MALMEJAC (J.)           |
| - - -                                           | PARROT (J.)             |
| - à titre personnel                             | DEJOURS (P.)            |
| Physiologie et biologie appliquée<br>aux sports | SCHERRER (J.)           |

## B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### 1°- MÉDECINE

|                                                  |                |
|--------------------------------------------------|----------------|
| Biologie médicale                                | FAUVERT (R.)   |
| Histoire de la médecine et de la<br>chirurgie    | COURY (Ch.)    |
| Hygiène et médecine préventive                   | BOYER (J.)     |
| Médecine du Travail                              | DESOILLE (H.)  |
| Médecine légale, droit médical et<br>déontologie | DEROBERT (L.)  |
| Pathologie exotique                              | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie médicale                              | BUGE (A.)      |
| - - -                                            | BRICAIRE (H.)  |

MM.

|                                            |               |
|--------------------------------------------|---------------|
| Pathologie médicale .....                  | CORNET (A.)   |
| - - .....                                  | HOUSSET (E.)  |
| - - .....                                  | LAROCHE (Cl.) |
| - à titre personnel .....                  | AZERAD (E.)   |
| - - - .....                                | BOUR (H.)     |
| - - - .....                                | BROCARD (H.)  |
| - - - .....                                | CAROLI (J.)   |
| - - - .....                                | FACQUET (J.)  |
| - - - .....                                | LAMBLING (A.) |
| - - - .....                                | LAUNAY (Cl.)  |
| - - - .....                                | PAYET (M.)    |
| - - - .....                                | PERRAULT (M.) |
| - - - .....                                | SIGUIER (F.)  |
| - - - .....                                | WORMS (R.)    |
| - - - .....                                | BOUVIER (J.)  |
| Pathologie respiratoire .....              | TURIAF (J.)   |
| Pathologie & Thérapeutique générales ..... | MAURICE (P.)  |
| Thérapeutique .....                        | LAMOTTE (M.)  |
| Thérapeutique appliquée .....              | MARCHE (J.)   |

CHAIRES de CLINIQUES :

|                                                                         |                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Clinique cardiologique (Boucicaut) .....                                | LENEGRE (J.)   |
| - - (Broussais) .....                                                   | SOULIE (P.)    |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) .....                             | DUPERRAT (F.)  |
| Clinique des maladies cutanées et<br>syphilitiques (Saint-Louis) .....  | DEGOS (R.)     |
| Clinique endocrinologique (Pitié) .....                                 | DECOURT (J.)   |
| Clinique des maladies infectieuses<br>(Claude-Bernard) .....            | MOLLARET (P.)  |
| - à titre personnel .....                                               | BASTIN (R.)    |
| Clinique des maladies mentales et de<br>l'encéphale (Sainte-Anne) ..... | DELAY (J.)     |
| - à titre personnel (neuro-<br>psychiatrie) .....                       | PICHOT (P.)    |
| Clinique des maladies du système<br>nerveux (Salpêtrière) .....         | CASTAIGNE (P.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) .....                               | GARCIN (R.)    |
| - à titre personnel .....                                               | LHERMITTE (F.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infan-<br>tile (Salpêtrière) .....        | MICHAUX (L.)   |
| Clinique des maladies du sang<br>(Broussais) .....                      | BERNARD (J.)   |

MM.

|                                       |                   |              |   |                 |       |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|---|-----------------|-------|
| Clinique des maladies du sang         |                   |              |   |                 |       |
| à titre personnel (hématol.)          | ANDRÉ             | (R.)         |   |                 |       |
| -                                     | -                 | -            | - | BOUSSER         | (J.)  |
| -                                     | -                 | -            | - | DREYFUS         | (B.)  |
|                                       | ( Bicêtre         |              |   | DEPARIS         | (M.)  |
|                                       | ( Broussais       |              |   | MILLIEZ         | (P.)  |
|                                       | ( Cochin          |              |   | PEQUIGNOT       | (H.)  |
| Cliniques médicales                   | ( Hôtel-Dieu      |              |   | BARIETY         | (M.)  |
|                                       | ( Pitié           |              |   | DREYFUS         | (G.)  |
|                                       | ( Saint-Antoine   |              |   | BOUDIN          | (G.)  |
|                                       | ( -               |              |   | CONTE           | (M.)  |
|                                       | ( -               |              |   | KOURILSKY       | (R.)  |
| Clinique médicale propédeutique       |                   |              |   |                 |       |
| (Broussais)                           |                   |              |   | JUSTIN-BESANÇON | (L.)  |
| Clinique thérapeutique médicale       |                   |              |   |                 |       |
| (Saint-Antoine)                       |                   |              |   | LEMAIRE         | (A.)  |
| Clinique et séméiologie médicales     |                   |              |   |                 |       |
| (Antoine-Chantin)                     |                   |              |   | DOMART          | (A.)  |
| Séméiologie médicale (Lariboisière)   |                   |              |   | BOUVRAIN        | (Y.)  |
| -                                     | -                 | (Pitié)      |   | RAMBERT         | (P.)  |
| -                                     | -                 | (Rothschild) |   | WOLFROMM        | (R.)  |
| Clinique d'Hydrologie et de Climato-  |                   |              |   |                 |       |
| logie (Bichat)                        |                   |              |   | DEBRAY          | (Ch.) |
| -                                     | à titre personnel |              |   | GIBERTON        | (A.)  |
| Clinique médico-sociale du diabète    |                   |              |   |                 |       |
| sucré et des maladies métaboliques    |                   |              |   |                 |       |
| (Hôtel-Dieu)                          |                   |              |   | DEROT           | (M.)  |
| Clinique néphrologique (Necker)       |                   |              |   | HAMBURGER       | (J.)  |
| -                                     | à titre personnel |              |   | RICHET          | (G.)  |
| -                                     | -                 | -            |   | CROSNIER        | (J.)  |
| Clinique de génétique médicale        |                   |              |   |                 |       |
| (Enfants-Malades)                     |                   |              |   | ROYER           | (P.)  |
| Clinique des maladies des enfants     |                   |              |   |                 |       |
| (Enfants-Malades)                     |                   |              |   | MOZZICONACCI    | (P.)  |
| Clinique médicale infantile et de     |                   |              |   |                 |       |
| pédiatrie sociale (Enfants-Malades)   |                   |              |   | MARIE           | (J.)  |
| Clinique de pédiatrie (Trousseau)     |                   |              |   | BRISAUD         | (H.)  |
| -                                     | à titre personnel |              |   | LESOBRE         | (R.)  |
| Clinique de pédiatrie et de puéricul- |                   |              |   |                 |       |
| ture (Saint-Vincent-de-Paul)          |                   |              |   | THIEFFRY        | (S.)  |
| Hygiène et clinique de la première    |                   |              |   |                 |       |
| enfance (Trousseau)                   |                   |              |   | LAPLANE         | (R.)  |
| -                                     | à titre personnel |              |   | POLONOVSKI      | (Cl.) |

MM.

|                                        |                    |
|----------------------------------------|--------------------|
| Clinique de pneumo-phtisiologie        |                    |
| (Laënnec)                              | BROUET (G.)        |
| - à titre personnel                    | KREIS (B.)         |
| - - -                                  | MEYER (A.)         |
| Clinique de rééducation motrice        | GROSSIORD (A.)     |
| Electroradiologie                      | LEDOUX-LEBARD (M.) |
| -                                      | LEFEBVRE (J.)      |
| Radiologie médicale                    | DESGREZ (H.)       |
| - à titre personnel                    | FISCHGOLD (H.)     |
| - - -                                  | TUBIANA (M.)       |
| - - -                                  | CHERIGIE (E.)      |
| Clinique de rhumatologie médicale      |                    |
| et sociale (Cochin)                    | DELBARRE (F.)      |
| Clinique rhumatologique (Lariboisière) | SEZE (S. de)       |
| Clinique toxicologique (Fernand-Widal) | GAULTIER (M.)      |

## 2°- CHIRURGIE

|                                                   |                  |
|---------------------------------------------------|------------------|
| Anesthésiologie                                   | VOURC'H (G.)     |
| Pathologie chirurgicale                           | LAURENCE (G.)    |
| - - -                                             | KUSS (R.)        |
| - - -                                             | N...             |
| - à titre personnel                               | RAMADIER (J.)    |
| Physiologie et pathologie obstétricales           | MORIN (P.)       |
| Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale | MONSAINGEON (A.) |

### CHAIRES de CLINIQUES :

|                                      |                      |
|--------------------------------------|----------------------|
| Clinique carcinologique              | DENOIX (P.)          |
| (Gustave-Roussy)                     |                      |
| Clinique carcinologique chirurgicale |                      |
| (Necker)                             | REDON (H.)           |
| - à titre personnel                  | BREHANT (J.)         |
| (Beaujon)                            | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| ( - )                                | BAUMANN (J.)         |
| (Cochin)                             | LEGER (L.)           |
| (Hôtel-Dieu)                         | PATEL (J.)           |
| (Saint-Antoine)                      | GOSSET (J.)          |
| (Salpêtrière)                        | SICARD (A.)          |
| (Tenon)                              | OLIVIER (Cl.)        |
| Cliniques chirurgicales              |                      |

MM.

|                                         |                            |
|-----------------------------------------|----------------------------|
| Clinique thérapeutique chirurgicale     |                            |
| (Vaugirard)                             | ROUX (M.)                  |
| Séméiologie et clinique chirurgicales   |                            |
| (Broussais)                             | POILLEUX (F.)              |
| - - (Saint-Louis)                       | DEBEYRE (J.)               |
| Clinique chirurgicale orthopédique et   |                            |
| traumatologique (Cochin)                | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)       |
| - - (Foch)                              | PADOVANI (P.)              |
| - - (Beaujon)                           | CAUCHOIX (J.)              |
| Clinique traumatologique et orthopé-    |                            |
| dique (Raymond-Poincaré)                | JUDET (R.)                 |
| Clinique de chirurgie infantile et      |                            |
| orthopédique (Enfants-Malades)          | FEVRE (M.)                 |
| - à titre personnel                     | CHIGOT (P.-L.)             |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire |                            |
| (Broussais)                             | DUBOST (Ch.)               |
| Clinique de chirurgie thoracique        |                            |
| (Laënnec)                               | MATHEY (J.)                |
| - à titre personnel                     | GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de) |
| Clinique chirurgicale et gynécologi-    |                            |
| que (Broca)                             | HUGUIER (J.)               |
| Clinique obstétricale (Baudelocque)     | LEPAGE (F.)                |
| - - (Saint-Antoine)                     | MERGER (R.)                |
| Clinique obstétricale et gynécologi-    |                            |
| que (Port-Royal)                        | VARANGOT (J.)              |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)     | DAVID (M.)                 |
| - à titre personnel                     | LEBEAU (J.)                |
| Clinique ophtalmologique (Cochin)       | BREGEAT (P.)               |
| - - (Hôtel-Dieu)                        | OFFRET (G.)                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique       |                            |
| (Lariboisière)                          | AUBRY (M.)                 |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière)   | CERNEA (P.)                |
| Clinique urologique (Cochin)            | ABOULKER (P.)              |
| - - (Necker)                            | COUVELAIRE (R.)            |

# C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| Anatomie              | GILLOT (Cl.)  |
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Bactériologie         | CHRISTOL (D.) |
| Bactériologie         | LE MINOR (L.) |

MM.

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
|                             | ( CARTIER (P.)         |
| Biochimie médicale .....    | ( GONNARD (P.)         |
|                             | ( NORDMANN (J.)        |
| Chirurgie .....             | CERBONNET (G.)         |
|                             | ( BESSIS (M.)          |
| Hématologie .....           | ( BILSKI-PASQUIER (G.) |
|                             | ( BLANCHER (G.)        |
| Hygiène .....               | ( CORRE-HURST (Mme L.) |
|                             | ( CECCAL (P.)          |
| Médecine légale .....       | ( HADENGUE (A.)        |
|                             | ( FOURNIER (E.)        |
| Médecine générale .....     | AUSSANNAIRE (M.)       |
| Maladies infectieuses ..... | DUPONT (V.)            |
| Neuro-psychiatrie .....     | TARDIEU (G.)           |
| Pédiatrie .....             | ROSSIER (A.)           |
|                             | ( COURSAGET (J.)       |
| Physique médicale .....     | ( GREMY (F.)           |
|                             | ( PELLERIN (P.)        |
|                             | ( DURAND (J.)          |
| Physiologie .....           | ( GIRARD (Fr.)         |
|                             | ( HUGELIN (A.)         |
| Stomatologie .....          | CHÂPUT (Mme A.)        |
| Pharmacologie .....         | SCHMITT (H.)           |

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS  
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Pathologie chirurgicale ..... | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |
|-------------------------------|------------------------|

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

|                                                  |               |
|--------------------------------------------------|---------------|
| Hormonologie .....                               | MORICARD (R.) |
| Statistique médicale et épidémiolo-<br>gie ..... | SCHWARTZ (D.) |
| Néphrologie .....                                | MAXWELL (M.)  |

---

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif.....Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la )

Bibliothèque, )

Conservateur du Musée )... M. le Docteur HAHN (A.)

d'Histoire de la Médecine)

Conservateurs : Mme FORGET (F.),  
Miles DUMAITRE (P.),  
LAURENT (H.),  
LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... ( Mme CONTET (J.),  
( Mlles DUROZOT (M.-F.),  
( ROBERGE (D.),  
( LE QUANG LINH (G.),  
( REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS



A Monsieur le Professeur G. MATHE<sup>2</sup>

Professeur de Cancérologie expérimentale

Directeur de l'Institut de Cancérologie  
et d'Immunogénétique

Médecin de l'Institut Gustave Roussy

Qui a bien voulu me proposer  
ce sujet et m'a guidé tout au  
long de sa réalisation, avec  
son enthousiasme communicatif.

En témoignage de ma profonde  
admiration.



Aux Docteurs R. GÉRARD-MARCHANT et J.R. SCHLUMBERGER

qui ont beaucoup contribué à  
la réalisation de ce travail,  
avec toute ma reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur SCHWEISGUTH

qui a bien voulu nous confier  
plusieurs observations d'en-  
fants de son service.

Au Professeur Agrégé A. LAUGIER

qui nous a prodigué ses  
précieux conseils.

A Monsieur le Professeur P. DENOIX

Professeur de Cancérologie  
Directeur de l'Institut Gustave Roussy



A MES MAÎTRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur J. FOUQUET (In Memoriam)

Monsieur le Docteur R. PERROT

Monsieur le Professeur Agrégé Ch. BACH

Monsieur le Professeur G. MATHE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Monsieur le Professeur P. ROYER

Monsieur le Professeur Agrégé D. ALAGILLE



LES RETICULOSARCOMES DU TISSU LYMPHOÏDE.

ESSAI DE CLASSIFICATION HISTO-CYTOLOGIQUE ET CLINIQUE,  
A PROPOS DE CENT-DIX CAS.

---



Le terme de "réticulosarcome" fut donné par OBERLING (1928) à une affection tumorale antérieurement décrite par GHON et ROMAN (1916) sous le nom de "lymphosarcome à cellules réticulaires", par SILHOL et ROUSLACROIX (1924) sous le terme de "sarcome à disposition périthéliale", par GOORMAGHTIG (1925) sous la dénomination de "prolifération maligne du tissu réticulo-endothélial des ganglions", par ROULET (1930) sous le terme de "Retothelsarkom".

Cette unité nosologique d'OBERLING a suscité des discussions sur trois questions :

a)- Tandis que cet auteur y incluait le "myélome" d'EWING (1921, 1924, 1939, 1940), la plupart des auteurs l'en maintiennent séparé, utilisant, pour désigner ce dernier, le terme de "sarcome d'Ewing" (FOOTE et ANDERSON, 1941 ; McCORMACK et coll., 1952 ; LICHTENSTEIN, 1952 ; FRIEDMAN et GOLD, 1968) ;

b)- Tandis que certains auteurs séparent le réticulosarcome osseux (OBERLING, 1928 ; PARKER et JACKSON, 1939 ; McCORMACK et coll., 1952) et le réticulosarcome lymphoïde (SABRAZES et DUPERIE, 1929 ; ROULET, 1930, 1932 ; CRACIUM et URSU, 1933 ; ADAM, 1934 ; STEVENIN et coll., 1935), d'autres (MATHE et SEMAN, 1963) ne voient aucune différence histocyto-logique selon la localisation des "réticulosarcomes", tout en reconnaissant que le pronostic et les modalités évolutives peuvent être différents selon la localisation initiale de la maladie, laquelle peut d'ailleurs se faire dans d'autres tissus, par exemple cutané (DUSTIN et HOWET, 1949) ;

c)- Tandis que, dans ce cadre précis des "réticulosarcomes" du tissu lymphoïde, la plupart des histo-pathologistes ne cherchent pas à distinguer, dans leur pratique, plusieurs variétés histocytologiques, d'autres tendent à le faire et opposent, d'une part le réticulosarcome "indifférencié" (OBERLING, 1928 ; ROBB-SMITH, 1938 ; RAPPAPORT, 1964, 1964), ou Retothelsarkom, "unreife" Form (ROULET, 1930), que WARREN et PICENA (1941) décrivent encore comme réticulosarcome "syncytial" et MATHE et SEMAN (1963) comme réticulosarcome "histioblastique", et d'autre part le réticulosarcome "différencié" (OBERLING, 1928) ou Retothelsarkom, "reife" Form (ROULET, 1930) ou réticulosarcome "clasmatoctaire" (GALL et MALLORY, 1942) ou "dictyocyttaire" (fibrillaire) (ROBB-SMITH, 1938) ou "histiocytaire" (BESSIS, 1946 ; MATHE et SEMAN, 1963 ; RAPPAPORT, 1964, 1964).

Certains auteurs considèrent le premier comme secondaire à une prolifération tumorale de cellules réticulaires (Voir RAPPAPORT, 1964, 1964), elles-mêmes considérées comme des cellules fixes, primitives et pluripotentielles (MAXIMOW et BLOOM, 1942), le second comme secondaire à une prolifération d'histiocytes, eux-mêmes considérés comme des cellules libres, apparentées aux précédentes, et en dérivant soit directement, soit par l'intermédiaire d'une cellule souche hématopoïétique indifférenciée (RAPPAPORT, 1964, 1964).

Les études actuelles sur la cytogénèse des cellules sanguines n'ont pas encore permis de préciser les relations entre ces diverses cellules ; on sait seulement que les cellules souches (au sens fonctionnel du terme) des macrophages sont situées dans la moëlle osseuse, puisque seule la greffe de moëlle osseuse dont les cellules souches sont marquées par la thymidine tritiée restaure l'organisme avec des histiocytes marqués (BALNER, 1963 ; GOODMAN, 1964 ; VIROLAINEN, 1968). Cette donnée expérimentale ne s'inscrit guère en faveur de l'hypothèse selon laquelle les histiocytes proviendraient des

cellules réticulaires qui, elles, sont disséminées dans l'organisme, et s'inscrit davantage en faveur de l'hypothèse selon laquelle les histiocytes proviendraient d'une cellule souche médullaire, comme les lymphocytes proviennent d'une cellule souche médullaire. De même qu'on appelle histioblaste la cellule souche des lymphocytes, nous appelons, avec BESSIS (1946), "histioblaste" cette cellule souche des histiocytes. Or, il se trouve précisément que, de même qu'il existe deux types de lymphocarsomes, le lymphosarcome (différencié) à lymphocytes, et le lymphosarcome (peu différencié) à lymphoblastes, il existe deux types de "réticulosarcomes", la forme bien différenciée ou histiocytaire, et la forme peu différenciée, composée de cellules ayant l'allure de blastes et que, pour cette raison, nous nommons "histioblastique".

Dans le présent travail, nous avons confronté les aspects (a) histologiques des coupes, (b) cyto-  
logiques des frottis et empreintes, (c) cliniques et évolutifs des deux variétés de "réticulosarcomes", histiocytaire et histioblastique.



## METHODES ET MALADES

Cent-dix cas, suivis de 1956 à 1968, à l'Institut Gustave Roussy, pour lesquels le diagnostic de "réticulosarcome" a été porté, ont été l'objet d'une étude qui a comporté : a)- l'analyse des données cliniques et évolutives ; b)- la lecture des coupes histologiques et des frottis de ponction ou d'empreintes des tissus tumoraux et la confrontation histo-cytologique faite selon la méthode de double aveugle. Un certain nombre de patients ont encore fait l'objet d'une étude au microscope électronique.

L'étude histologique a comporté notamment une coloration de la réticuline (imprégnation argentique, technique de LAIDLAW modifiée par MASSON (MASSON, 1912)). Les frottis ont été colorés au May-Grünwald-Giemsa.

Ont été éliminés les cas de sarcome d'Ewing, de "réticulosarcomes" à début osseux, les cas de "réticulo-lymphosarcome", les cas de lymphomes giganto-folliculaires.

A la lecture des coupes histologiques, on a appelé sarcomes histiocytaires (FIGURE I) les tumeurs faites de cellules libres, de morphologie et de formes variables, dont les noyaux sont souvent contournés, monocytoides, à chromatine réticulogrumelleuse, contenant souvent un ou plusieurs nucléoles, dont les cytoplasmes sont souvent vacuolés et peu basophiles, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est celui des monocytes sanguins, auxquels

les histiocytes tissulaires ressemblent beaucoup et sont souvent assimilés. On a appelé sarcome histioblastique (FIGURE II) les tumeurs faites de cellules libres, de morphologie et de forme assez semblables, dont les noyaux sont de contours réguliers, ronds ou carrés ou rectangulaires, à chromatiné régulière et fine, et contiennent un ou plusieurs nucléoles, dont les cytoplasmes sont assez basophiles. Cet aspect rappelle celui du lympho(blasto)sarcome, mais les cellules de l'histioblastosarcome sont de dimensions généralement plus grandes.

A la lecture des frottis cytologiques, on a appelé la tumeur sarcome histiocyttaire, lorsqu'on trouvait sur les frottis des cellules libres, plus ou moins dystrophiques, mais ressemblant aux histiocytes normaux : rappelons qu'on appelle ainsi des éléments de taille variable, à cytoplasme acidophile ou peu basophile, contenant souvent une poussière de granulations et parfois des images de macrophagie, à noyau de forme très variable, souvent irrégulière, à chromatine réticulo-grumelleuse, rarement nucléolé. On a appelé la tumeur sarcome histioblastique, lorsqu'on trouvait sur les frottis des cellules libres, complètes, plus ou moins dystrophiques, mais ressemblant aux histioblastes normaux (voir BESSIS, 1946 ; MATHE et SEMAN, 1963) : ces cellules ont une typique allure de blastes : cytoplasme notablement basophile, rapport nucléo-cytoplasmique élevé, noyau à chromatine régulièrement réticulée, parfois "peignée" si la cellule s'est étalée selon un seul diamètre, contenant un ou plusieurs nucléoles ; ces cellules sont, dans l'ensemble, plus grandes que les lymphoblastes : 15 à 25 microns de diamètre, et en diffèrent encore par leur rapport nucléo-cytoplasmique moins élevé et leur nombre de nucléoles supérieur.

L'étude au microscope électronique est en parfait accord avec les données de la lecture histologique des coupes et celle de la lecture cytologique des frottis et empreintes. Dans le cas de l'histiocytosarcome, la tumeur est constituée de cellules de tailles plus inégales, au rapport nucléocytoplasmique plus faible que dans l'histioblastosarcome, au

noyau à chromatine en mottes et, surtout, l'on voit partir de certaines cellules des fibrilles de réticuline ; au contraire, dans le cas de l'histioblastosarcome, la tumeur est constituée de cellules de taille moins variable, au rapport nucléocytoplasmique plus élevé, à la chromatine régulière, aux nucléoles fréquents : nulle réticuline n'est décelée.

Ces malades ont été l'objet de traitements qui n'ont pas différé selon les deux variétés, et dont les principes ont été les suivants (MATHE, 1968):  
a)- Stades I et II : radiothérapie élargie et intensive d'abord, suivie d'une chimiothérapie complémentaire de 3 ans (vinblastine) ; b)- Stades III et IV: chimiothérapie intensive d'abord (association de prednisone, de méthylhydrazine et de TEM), suivie d'une radiothérapie complémentaire sur les lésions restantes ou sur toutes les lésions initialement présentes au début de la phase visible.

\*\*\*\*\*



## R E S U L T A T S

### I - CORRÉLATIONS ENTRE LES EXPRESSIONS \*\*\*\*\* HISTOLOGIQUE ET CYTOLOGIQUE. \*\*\*\*\*

Le tableau I montre la bonne concordance entre les diagnostics de variété portés sur l'aspect histologique des coupes et sur l'aspect cytologique des frottis : il montre enfin que seul présente un intense réseau de réticuline le sarcome histiocyttaire, ce qui confirme statistiquement les données de la microscopie électronique.

Il va sans dire, cependant, que le diagnostic définitif ne saurait être porté sur le seul examen cytologique des frottis : des erreurs grossières pourraient être commises (confusion avec n'importe quel cancer épithélial ou autre sarcome : en particulier, lymphoblastosarcome et "Hodgkin-sarcome" ; le diagnostic ne peut être porté, quelle que soit la variété de "réticulosarcome", que sur l'examen des coupes histologiques ou, ce qui est mieux, et ce que montre ce travail, sur la confrontation entre les données de la lecture histologique et celles de la lecture cytologique.

La confrontation systématique a d'ailleurs permis, dans la présente étude, de rectifier plusieurs diagnostics de réticulosarcome portés initialement. 16 observations ont ainsi été écartées, qui se décomposent comme suit : myélome : 1 ; lymphoblastosarcome : 8 ; métastase d'épithélioma : 3 ; maladie

de Hodgkin : 3 ; leucémie monocyttaire aiguë : 1.  
32 observations ont également été écartées au départ,  
pour lesquelles le diagnostic de réticulosarcome ne  
pouvait être précisé davantage, en raison de l'insuf-  
fisance des documents histocytologiques.

II - ÉTUDE CLINIQUE GÉNÉRALE  
\*\*\*\*\*  
ET CONFRONTATIONS ENTRE LES EXPRESSIONS  
\*\*\*\*\*  
HISTOCYTOLOGIQUE ET CLINIQUE  
\*\*\*\*\*

A- DONNÉES GÉNÉRALES.

On voit au tableau II, donnant la répartition  
des 110 cas étudiés entre les deux variétés, que  
l'histioblastosarcome est, dans notre série, deux  
fois plus fréquent que l'histiocytosarcome. Nous  
avons en effet 74 cas du premier pour 36 cas du  
second.

Le même tableau montre que le réticulosarcome  
dans son ensemble est plus fréquent dans le sexe mas-  
culin, mais cette prédominance masculine est surtout  
nette et significative dans le groupe des histioblas-  
tosarcomes.

Le tableau II bis donne la répartition selon  
l'âge, au moment du début de l'affection. On voit  
que le réticulosarcome peut s'observer à tout âge,  
puisque les extrêmes sont de 6 mois et 85 ans. Nous  
n'avons rencontré que 8 cas chez des enfants de  
moins de 15 ans. La fréquence globale de la maladie  
subit un pic très net vers l'âge de 60 ans et un  
autre moindre entre 30 et 40 ans. Il n'y a pas de  
différence significative à cet égard entre les deux  
variétés histocytologiques.

<sup>2</sup>  
B- MODE DE DEBUT.

Le tableau III indique la nature de la première manifestation et montre qu'il n'y a pas non plus, sous ce rapport, de différence significative entre les deux variétés.

Les adénopathies superficielles constituent le mode de début de plus de la moitié des cas de réticulosarcome. Le mode de début le plus fréquent ensuite concerne les localisations ORL (14 %).

C- SIGNES CLINIQUES.

Le tableau IV indique les diverses manifestations survenues au cours de l'évolution.

a)- L'atteinte des organes hématopoïétiques,  
est évidemment au premier plan.

1 - Les adénomégalias sont présentes dans 80 % des cas étudiés (88 fois sur 110), sans différence particulière entre les deux variétés. Les localisations les plus fréquentes sont cervicales et axillaires, mais l'atteinte des ganglions inguinaux est loin d'être rare (25 % dans chacun des deux groupes). Contrairement à ce que l'on observe dans la maladie de Hodgkin, les syndromes de compression sont ici fréquents et souvent sévères : compression du plexus brachial, oedème du membre inférieur témoignant habituellement d'un blocage lymphatique.

L'atteinte des ganglions ilio-lombo-aortiques, décelée par lymphographie, est fréquente puisqu'elle se révèle positive 38 fois sur 56 lymphographies, soit dans 68 % des cas (Ces chiffres sont voisins de ceux observés par BISMUTH et coll. qui trouvent 60 % de lymphographies positives pour l'ensemble des sarcomes ganglionnaires sur 73 malades).

Cette atteinte est habituellement muette cliniquement ; elle est exceptionnellement isolée et s'associe pratiquement toujours à une atteinte d'un autre territoire. La lymphographie est un élément essentiel pour apprécier la diffusion tant au premier examen qu'au cours de l'évolution. Les ganglions pathologiques peuvent réaliser plusieurs types d'images :

- hypertrophie,
- image lacunaire d'amputation,
- imprégnation irrégulière d'aspect moucheté ,
- blocage de la progressopn par compression des voies lymphatiques.

La proportion de lymphographies positives est sensiblement la même dans les deux groupes histocytologiques.

2 - Atteinte hépatique. Une hypertrophie importante du foie a été trouvée 39 fois, soit dans 35 % des cas, avec une fréquence à peu près égale dans les deux variétés histocytologiques. Six malades ont présenté un ictère, dont trois à la période terminale.

L'infiltration du foie par le réticulosarcome est difficile à affirmer en dehors d'une histologie obtenue par ponction-biopsie hépatique. Le syndrome biologique d'infiltration hépatique, dont les bonnes corrélations avec l'atteinte histologique ont été démontrées, comprend essentiellement (ERLINGER et coll., 1967) : l'élévation du taux de l'ornithine-carbonyl-transférase (O.C.T.), ainsi que l'augmentation des phosphatases alcalines et de l'aldolase. L'élévation de l'O.C.T. apparaît comme le test le plus sensible et le plus précoce, même chez les malades soumis à une chimiothérapie. Sur 13 dosages concernant des hépatomégalies de notre série, nous l'avons trouvé élevé 13 fois.

Enfin, la scintigraphie à l'or radio-actif

est une troisième méthode pour la recherche de l'infiltration hépatique : elle peut montrer une hypertrophie hépatique manifeste et mesurable ou encore un aspect lacunaire.

Dans toutes les formes, les autopsies attestent de la fréquence générale de l'atteinte macro ou microscopique du foie aux stades évolués.

3 - Atteinte splénique. La rate était augmentée chez 27 malades, soit 24,5 % des cas. Dans plusieurs cas, la rate n'était pas palpable, mais la scintigraphie a montré une augmentation indiscutable du volume. Comme pour le foie, la preuve de l'infiltration peut être obtenue par scintigraphie ou par un examen histo-cytologique du tissu splénique.

La ponction splénique n'a pas été faite en routine, mais surtout dans un but de diagnostic lorsqu'il n'existait pas d'adénopathies ponctionnables. Dans quatre cas d'histioblastosarcome, la ponction a montré l'infiltration massive de la rate.

Trois malades ont subi une splénectomie : deux pour rupture de rate, un à titre thérapeutique (tentative d'éradication lors d'une rémission complète après chimiothérapie).

La fréquence de la splénomégalie est maxima dans le groupe des histioblastosarcomes (28 %), contre 16,6 % dans le groupe des histiocytosarcomes.

#### b) - Localisations O.R.L. -

Il en a été observé 18 cas, soit 16,4 % des observations, avec une proportion égale dans les deux groupes histo-cytologiques. La localisation dominante est l'amygdale (10 cas) ; les autres localisations concernent la base de la langue (2 cas), le cavum (2 cas), les fosses nasales (2 cas), l'ethmoïde (1 cas) et le sinus maxillaire (1 cas).

c)- Localisations osseuses.

15 malades, soit 14 % des cas, étaient porteurs de lésions osseuses, associées à au moins une autre localisation extra-osseuse. La proportion des localisations osseuses apparaît un peu plus forte dans les histiocytsarcomes (16 %) que dans les histioblastosarcomes (12 %) (différence non significative).

Tous les segments du squelette peuvent être touchés, mais le plus souvent le rachis, le bassin et les os des membres. L'aspect radiologique est celui d'une ostéolyse.

d)- Localisations cutanées.

On les retrouve chez 13 malades, soit 11 % des cas.

Toutes ces localisations cutanées ont fait l'objet d'une étude histologique par biopsie de peau pour affirmer leur caractère spécifique. On voit nettement, au tableau III, que le groupe des histiocytsarcomes a pratiquement l'exclusivité des formes cutanées (10 cas, soit 27 % des histiocytsarcomes), alors qu'on n'en rencontre que 2 cas (soit 2,6 %) dans les histioblastosarcomes.

Les localisations cutanées se présentent essentiellement comme des papules érythémateuses de taille moyenne, en nombre très variable, pouvant siéger sur l'ensemble du corps, mais avant tout sur le tronc. Histologiquement, on y trouve une prolifération réticulo-histiocytaire. L'ulcération est peu fréquente (2 cas). Parfois, il s'agit de véritables tumeurs infiltrant le derme et soulevant l'épiderme. Le prurit n'a été observé que dans 2 cas.

e)- Localisations broncho-pulmonaires.

On les trouve chez 26 malades, soit 23,6 % des cas. La proportion est beaucoup plus faible dans le

groupe histiocytosarcome (11 %) que dans le groupe histioblastosarcome (29 %). En réalité, chez certains malades, il est bien difficile d'affirmer que les images radiologiques observées sont spécifiques et non dues à la surinfection microbienne ou mycotique. Trois malades ont présenté des épanchements pleuraux récidivants.

Après l'atteinte des organes hématopoïétiques, la localisation broncho-pulmonaire apparaît ainsi comme la plus fréquente, bien que son mécanisme soit loin d'être univoque.

#### f)- Localisations digestives.

On les trouve 12 fois (soit 11 % des cas), dont une seule forme purement digestive concernant l'estomac. L'atteinte intestinale est la plus fréquente et entraîne plusieurs fois un épanchement ascitique (3 cas). Chez cinq malades présentant une localisation digestive, une lymphographie a été faite : elle a été positive dans les 5 cas.

La fréquence des localisations digestives est du même ordre dans les deux groupes histo-cytologiques.

#### g)- Localisations diverses.

Il n'est guère d'organe qui ne puisse être atteint par le processus réticulo-sarcomateux.

Les autopsies font apparaître dans plusieurs cas une diffusion beaucoup plus étendue que celle observée du vivant des malades.

Seule l'atteinte rénale apparaît comme très rare.

- L'atteinte de la glande mammaire (6 cas) n'est pas exceptionnelle et parfois bilatérale (1 observation). La localisation mammaire initialement

isolée n'a été notée qu'une fois.

- Les autres localisations cliniquement décelables se répartissent ainsi :

- . atteinte oculaire : 1
- . atteinte vésicale : 1
- . atteinte cérébrale : 1
- . localisation sous-cutanée : 1
- . péricardite : 1

- Chez un malade, l'autopsie a révélé une diffusion quasi générale, avec en particulier atteinte du pancréas, des muscles, du myocarde, de la surrénale.

#### h)- Signes généraux.

1- La fièvre est présente dans de nombreuses observations, mais soit en période terminale ou pré-terminale, soit comme témoin d'une surinfection prouvée, cas le plus fréquent.

Aux stades initiaux de la maladie, la fièvre est au contraire rarement notée, même dans les formes comportant des localisations volumineuses.

Il paraît difficile d'attribuer à la fièvre une valeur quelconque en ce qui concerne le diagnostic.

2- Le prurit n'a été observé qu'une fois en dehors des localisations cutanées et, nous l'avons vu, seulement 2 fois sur 12 malades atteints de formes avec éruption cutanée.

#### D- SIGNES BIOLOGIQUES.

##### a)- Numération et formule sanguine.

Il n'existe pas de modifications caractéristiques.

Le chiffre des leucocytes avant tout traitement

est le plus souvent entre 10 et 15.000. Il peut être normal, ainsi que la formule leucocytaire. Une anémie modérée est fréquente. Les plaquettes sont habituellement normales avant tout traitement.

b)- Vitesse de sédimentation.

La V.S. est accélérée dans la très grande majorité des cas (Il n'a été tenu compte que des chiffres au premier examen, en dehors des complications et des évolutions terminales).

Les chiffres à la 1ère heure ont été séparés arbitrairement en deux groupes :  $< 80$  mm et  $\geq 80$  mm. La V.S. apparaît moins souvent accélérée dans le groupe HBS (mais la différence n'est pas statistiquement significative). Dans l'ensemble, les chiffres très élevés ne sont pas fréquents et un chiffre normal de V.S. ne permet pas d'écarter le diagnostic.

c)- Myélogramme.

Avant tout traitement, la moelle est le plus souvent normale, en dehors des transformations leucémiques qui seront envisagées plus loin. La présence de plus de 20 % de cellules réticulaires ou d'histiomonocytes n'a été notée que deux fois. Chez deux malades, une forte réaction plasmocytaire médullaire (15 %) a été observée, probablement d'origine thérapeutique. L'immuno-électrophorèse des protéines était normale dans ces deux cas.

E- ÉVOLUTION.

Le tableau V montre les principales modalités évolutives des deux variétés.

a)- Durée de vie.

La durée de vie médiane est de 13 mois pour les histiocytosarcomes et de 14 mois pour les histio-

blastosarcomes ; il n'y a donc pas de différence significative. Ce taux de survie moyen de 13,5 mois est supérieur à celui de Vera PETERS : 7,9 mois sur 75 réticulosarcomes, mais inférieur à celui de ROSENBERG : 21,4 mois sur plus de 500 cas de réticulosarcome.

GALL et MALLORY donnent une moyenne de survie de 16 mois pour l'ensemble lymphosarcome et réticulosarcome.

Le temps de doublement peut être apprécié cliniquement dans certains cas, en utilisant la mesure répétée de tumeurs sous-cutanées ou la mensuration comparative du diamètre des ganglions opacifiés par lymphographie.

Ainsi, sur un de nos cas d'histiocytosarcome, RAUBERT et coll. (1966), dans une publication récente, ont trouvé des temps de doublement variant de 4,6 à 14 jours.

Sur lymphographie, les mêmes auteurs, à partir de 7 cas de réticulosarcome de notre série, trouvent des temps de doublement variables de 13 à 42 jours.

#### b) - Survie à 5 ans.

Elles sont peu nombreuses : 12,5 % pour les histiocytosarcomes et 10 % pour les histioblastosarcomes. La survie a été calculée à partir de la date du premier symptôme.

Ces chiffres sont un peu inférieure à ceux de Vera PETERS (1963) qui donne 15 % de survie à 5 ans pour 75 cas de réticulosarcome.

On peut, par ailleurs, noter que, dans notre série, la survie à deux ans est déjà relativement basse : 29 % pour les HBS et 31 % pour les HCS. Parmi les malades dont la survie a dépassé 5 ans, un a survécu 9 ans et un autre 11 ans.

c)- Cause de la mort.

Elle est le plus souvent difficile à établir ; de nombreux malades sont décédés chez eux et les circonstances sont mal connues. Parmi les malades décédés à l'hôpital, quatre causes rendent compte de la majorité des décès :

- évolution terminale due à la diffusion des lésions ;
- complications dues aux traitements : aplasie, syndrome hémorragique, surinfections ;
- envahissement hépatique ;
- localisations pleuro-pulmonaires étendues.

d)- Formes à début localisé, Stades I et II.

Elles représentent 18 cas, soit 16 % des malades, avec une répartition égale entre les deux variétés histo-cytologiques. Les formes généralisées (Stades III et IV) sont donc très largement dominantes.

Les localisations O.R.L. occupent une place importante dans les formes à début localisé : 8 cas sur 18. Le pronostic de ces formes apparaît comme moins mauvais, la médiane de survie restreinte à ce groupe étant de 24 mois pour chacune des deux variétés.

e)- Transformation en leucémie aiguë.

La transformation leucémique est loin d'être exceptionnelle, puisqu'elle concerne 13 malades, soit 11,8 % des cas de notre étude. Ce chiffre est supérieur aux données de la littérature : 6 transformations sur 113 réticulosarcomes pour ZEFFREN et ULTMANN, 7 % pour GALL et MALLORY.

BERKHEISER, dont le travail porte sur 219 cas de réticulosarcome et 65 cas de leucémie monocyttaire, n'observe pas cette association. Par contre, l'association réticulosarcome orbitaire et leucémie monocy-

taire avait été signalée par MORTADA (1962).

Le fait essentiel, dans notre série, est que tous les cas de transformation se situent dans le groupe des histioblastosarcomes dont 17,5 % des cas ont subi cette transformation. Celle-ci apparaît donc dans notre série à peu près aussi fréquente que la transformation du lymphoblastosarcome en leucémie lymphoblastique aiguë (MATHE et coll., 1967) : 18 cas sur 110.

Le tableau VI montre les principales caractéristiques de ce syndrome de leucémie aiguë.

#### 1 - Circonstances d'apparition :

Les signes qui annoncent la survenue de la transformation sont variables d'un malade à l'autre :

- tantôt il s'agit d'un malade en pleine phase visible de sa maladie, chez qui apparaissent fièvre, hypertrophie rapide du foie et de la rate, parfois syndrome hémorragique.

- Dans 3 cas, la transformation est survenue en période de rémission apparemment complète du réticulosarcome, revêtant l'allure d'une rechute explosive avec diffusion à des zones jusqu'alors indemnes.

- Dans 2 cas, la transformation a été découverte sur le plan biologique par la présence de cellules blastiques dans le sang et/ou la moëlle.

La leuco-concentration sanguine suivant la méthode de Herbonval permet la numération des cellules souches (C.S.) du sang circulant, dont les valeurs chez un sujet non leucémique s'établissent autour de 40 à 50 éléments-souches pour  $10^4$  leucocytes.

Cet examen permet de rechercher, conjointement avec l'étude de la moëlle, une transformation

à un stade précoce.

Dans 2 de nos cas, la leuco-concentration a révélé la transformation leucémique.

## 2 - Délai d'apparition de la leucémie.

Le syndrome de leucémie aiguë (S.L.A.) apparaît plus ou moins rapidement après les premiers signes de l'histioblastosarcome. Le délai varie, dans nos observations, de 2 à 12 mois, avec une durée médiane de 10 mois.

On peut remarquer que cette durée médiane est très proche de celle obtenue pour l'évolution de l'ensemble des histioblastosarcomes (12 mois).

On peut donc supposer que la fréquence du S.L.A. serait peut-être encore accrue avec l'augmentation de la durée de vie. 7 malades sur 11 avaient été irradiés, lorsque est survenu le S.L.A..

## f) - Type cellulaire apparent du S.L.A. -

L'étude du sang et surtout de la moelle montre qu'il s'agit régulièrement d'une leucémie de type "monoblastique".

Cette dénomination de leucémie "monoblastique" mérite un commentaire : elle signifie que les cellules tumorales qui caractérisent cette leucémie ne diffèrent pas de celles de la leucémie monoblastique primitive (voir MATHE et SEMAN, 1963). Est-ce à dire que "monoblaste" et "histioblaste" ne sont qu'une seule et même cellule, de même que "monocyte" et "histiocyte" ne correspondraient qu'à deux aspects "circulant" et "tissulaire" d'une même cellule, que l'on pourrait appeler l'histiomonocyte ? Nous avons tendance à accepter cette façon de voir, mais nous pensons raisonnable de conserver la dualité dans la dénomination de ces cellules, jusqu'à ce que des études valables cytochimiques, et surtout physiolo-

giques, nous aient apporté davantage d'informations sur ces cellules.

Ces éléments sont en nombre variable dans la moelle : de 10 à 80 %.

Dans le sang, le pourcentage observé a été jusqu'à 55 % dans un cas. Habituellement, le chiffre sanguin reste modéré, en-deçà de 20 %.

A ces histiomonoblastes, se trouvent parfois associées un faible pourcentage de cellules différentes, considérées comme des lymphoblastes.

Les réactions histochimiques n'apportent pas d'arguments formels ; la réaction des estérases est habituellement positive ; celles du Soudan bleu, du PAS, des peroxydases négatives, à l'exception du PAS. Ces constatations sont habituellement considérées comme caractéristiques du monoblaste. Dans un cas, les monoblastes étaient associés à des "myéloblastes" (aspect parfois décrit sous le terme de "leucémie à cellules monocytoïdes").

#### g) - Sensibilité thérapeutique et survie.

Cette forme de L.A. est considérée habituellement comme insensible aux diverses chimiothérapies. Dans notre série, la sensibilité à la thérapeutique est rare et transitoire. Nous avons obtenu une rémission apparemment complète par l'association Prednisone - Vincristine, une autre par l'association de Prednisone, de Méthyl-hydrazine et de TEM, une autre par la Cytosine - Arabinoside, une autre, assez paradoxale, par la Prednisone seule, et une autre par association de Prednisone et L. Asparaginase.

Quoi qu'il en soit, on voit au tableau VI que la survie après apparition du S.L.A. varie de 15 jours à un mois lorsqu'une rémission n'est pas obtenue, et de 2 à 6 mois lorsqu'une rémission apparemment complète est obtenue.

## F- ASSOCIATIONS A D'AUTRES PROCESSUS PATHOLOGIQUES.

On est frappé, dans la littérature, par la relative fréquence de l'association des réticulosarcomes à un autre processus : soit néoplasique, soit une maladie dite auto-immune.

### a)- Associations à une autre néoplasie.

1 - Nous avons observé, chez une même malade, un histioblastosarcome associé à un épithélioma micro-acineux du sein. La radiothérapie, associée aux oestrogènes, a permis une survie de plus de 2 ans.

2 - Nous avons également observé un cas de leucémie lymphocytaire chronique suivi secondairement d'un réticulosarcome, association décrite sous le nom de syndrome de Richter (RICHTER, 1928) et dont il existe moins de dix cas publiés.

Il s'agit ici d'un homme de 60 ans, atteint de leucémie lymphocytaire chronique typique, chez qui est apparu, quatre mois plus tard, un histioblastosarcome manifeste, lequel s'est d'ailleurs rapidement transformé en leucémie monoblastique aiguë. Il s'agit donc d'une observation très particulière, comportant chez un même malade l'association de trois proliférations néoplasiques théoriquement différentes.

L'association réticulosarcome - leucémie myéloïde chronique est également connue (13 cas publiés).

La découverte des différents processus est généralement non simultanée, mais souvent très rapprochée et les mécanismes que l'on peut invoquer sont de deux types (LORTHOLOGY, 1964), affiliation "cytogénétique" : atteinte de différents clones à partir d'une lésion de la "cellule réticulaire", ou affiliation "cytologique".

3 - Le problème des rapports entre "lymphome folliculaire" et réticulosarcome est délicat. RAPPAPORT et coll. (1956) le considèrent comme une forme de début de lympho ou réticulosarcome.

Trois de nos cas d'histioblastosarcomes ont été précédés d'un "syndrome de Bryll-Simmers", dont l'un a évolué pendant cinq ans, l'autre pendant 3 ans et le dernier pendant 1 an. En réalité, il apparaît très difficile de préciser la date de la "transformation".

Cette question amène à poser le problème très difficile des changements possibles dans les aspects histologiques, au cours de l'évolution des hématosarcomes.

b)- Association à une maladie dite "auto-immune".

Nous avons observé un cas d'histioblastosarcome, précédé pendant plus de cinq ans d'une dermatomyosite authentique traitée par la Prednisone et stabilisée. Au bout d'un an, l'histioblastosarcome s'est d'ailleurs transformé en leucémie monoblastique.

Ce type d'association lymphome malin - maladie auto-immune est connu et intéresse le plus souvent la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.

Ces constatations sont peut-être à rapprocher de la fréquence du réticulosarcome chez les transplantés du rein traités par immuno-dépresseurs, fréquence trouvée par PENN (1968) significativement supérieure à celle du reste de la population.

Tout ceci est évidemment d'un grand intérêt théorique, en ce qui concerne la cancérogenèse.

c)- Enfin, deux de nos cas, un histioblastosarcome et un histiocytosarcome, ont présenté dans

Le sérum une paraprotéine IgG à l'immuno-électrophorèse, sans qu'aucun signe de myélome ait pu être décelé au niveau de la moelle.



TABLEAU I  
\*\*\*\*\*

CONCORDANCE ENTRE LA LECTURE  
DES LAMES HISTOLOGIQUES ET CELLE DES FROTTIS

| Cas | Concordance<br>histo-cytologique | Réseau de Réticuline<br>étendu et marqué |
|-----|----------------------------------|------------------------------------------|
| HCS | 30<br>(84 %)                     | 22<br>(60 %)                             |
| HBS | 59<br>(80 %)                     | 4<br>( 5 %)                              |



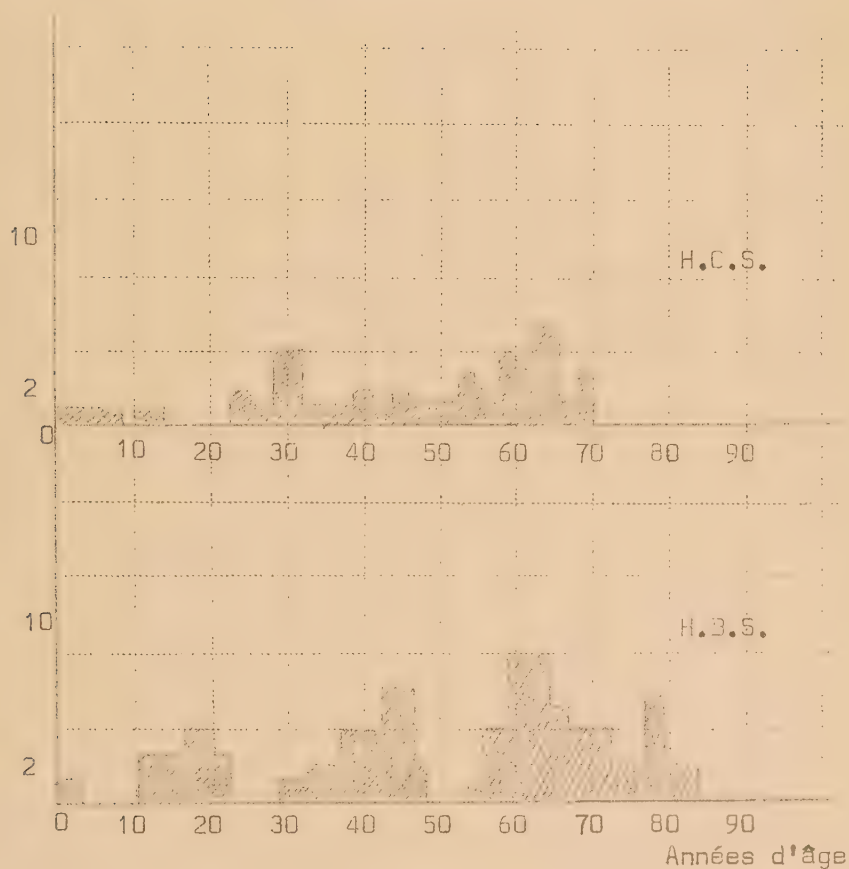
TABLEAU II  
\*\*\*\*\*

FREQUENCE ET REPARTITION  
DES DEUX VARIÉTÉS SELON LE SEXE

| Type<br>histo-cytologique | N <sup>bre</sup><br>-<br>de<br>cas | Sujets<br>masculins | Sujets<br>féminins | Signifi-<br>cation<br>statis-<br>tique |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------|
| HISTIOCYTOSARCOME         | 36                                 | 23<br>(64 %)        | 13<br>(36 %)       |                                        |
| HISTIOBLASTO-<br>SARCOME  | 74                                 | 52<br>(70 %)        | 22<br>(30 %)       | S. à<br>5 p. 100                       |



TABLEAU II bis  
\*\*\*\*\*



REPARTITION DES MALADES SELON L'ÂGE  
AU DÉBUT DE L'AFFECTION



TABLEAU III  
\*\*\*\*\*  
NATURE DE LA PREMIERE MANIFESTATION DANS CHAQUE VARIÉTÉ

| LOCALISATION |            |            |        |                          |            |            |            |            |            |            |
|--------------|------------|------------|--------|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ADENOPATHIES | HEPATIQUE  | SPLENIQUE  | O.R.L. | BR., PULM. ou THORACIQUE | DIGESTIVE  | OSSEUSE    | CUTANEE    | MAMMAIRE   | DIVERS     |            |
| H.C.S.       | 19<br>53 % | 0          | 0      | 5<br>13 %                | 1          | 2<br>5,5 % | 3<br>8 %   | 1          | 2<br>5,5 % |            |
| H.B.S.       | 41<br>55 % | 2<br>2,7 % | 2      | 10<br>13,5 %             | 6<br>8 %   | 6<br>8 %   | 1<br>1,3 % | 0          | 2<br>2,7 % | 4<br>5,4 % |
| TOTAL        | 60<br>54 % | 2<br>1,8 % | 2      | 15<br>14 %               | 7<br>6,3 % | 8<br>7,2 % | 4<br>3,6 % | 3<br>2,7 % | 3<br>2,7 % | 6<br>5,5 % |



TABLEAU IV  
\*\*\*\*\*

FRÉQUENCE DES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS  
APPARUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION

| Nature<br>histo-<br>cytolo-<br>gique | N <sup>bre</sup><br>de<br>cas | LOCALISATION      |        |        |        |              |                 |           | ADENOP. ABD.<br>LYMPHOGRAPHIC |      | V.S. |                             |      |    |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------|--------|--------|--------------|-----------------|-----------|-------------------------------|------|------|-----------------------------|------|----|
|                                      |                               | ADENO-<br>PATHIES | HEPAT. | SPLEN. | O.R.L. | OSSEUSE<br>* | CUTANEE         | BR.-PULM. | DIGES.                        | N    | +    | mm. à la 1 <sup>re</sup> h. | 80   | 80 |
|                                      |                               |                   |        |        |        |              |                 |           |                               |      |      |                             |      |    |
| H.C.S.                               | 36                            | 25                | 12     | 6      | 6      | 6            | 10 <sup>S</sup> | 4         | 3                             | 7    | 11   | 20                          | 12   |    |
|                                      |                               | 72 %              | 33,3 % | 16,6 % | 16,6 % | 16,6 %       | 27,7 %          | 11 %      | 3,3 %                         | 37 % | 63 % | 62 %                        | 38 % |    |
| H.B.S.                               | 74                            | 62                | 27     | 21     | 12     | 9            | 2               | 22        | 9                             | 11   | 27   | 49                          | 12   |    |
|                                      |                               | 83,7 %            | 36,4 % | 28 %   | 16 %   | 12 %         | 2,6 %           | 29 %      | 12 %                          | 28 % | 72 % | 80 %                        | 20 % |    |
| TOTAL                                | 110                           | 88                | 39     | 27     | 18     | 15           | 12              | 26        | 12                            | 18   | 38   | 59                          | 24   |    |
|                                      |                               | 80 %              | 35 %   | 24,5 % | 16,4 % | 14 %         | 11 %            | 23,6 %    | 11 %                          | 32 % | 68 % | 74 %                        | 26 % |    |
|                                      |                               |                   |        |        |        |              |                 |           |                               |      |      |                             |      | 56 |

(\*) En dehors du syndrome de leucémie aiguë

S = significatif à 5 %



TABLEAU V  
\*\*\*\*\*

MODALITÉS ÉVOLUTIVES DES DEUX VARIÉTÉS

| Type<br>histo-<br>cytologique | Formes<br>à début<br>localisé | Transformation<br>en<br>leucémie aiguë | Survies<br>à 5 ans | Médiane<br>de<br>survie |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| HISTIOCYTO-<br>SARCOME        | 6<br>(16,6 %)                 | <u>0</u>                               | 12,5 %             | 13<br>mois              |
| HISTIOBLAS-<br>TOSARCOME      | 12<br>(16 %)                  | 13<br>( <u>17.5 %</u> )                | 10 %               | 14<br>mois              |





TABLEAU VI  
\*\*\*\*\*

SYNDROME DE LEUCEMIL AIGUE AU COURS DES RETICULO-SARCOMES

| TYPE HISTO-CYTOLOGIQUE<br>DE L.S. | TYPE CELLULAIRE<br>DE S.L.A.           | DELAI D'APPARITION<br>DU S.L.A. | CYTOTOXICITE | PANICULATITES<br>DE S.L.A.                                | DEGRADITE<br>TUMORALE APRES<br>APPARITION<br>DU S.L.A. |
|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| CUR...                            | H.B.S.                                 | Monoclastique                   | 2 mois       | Ictère ++                                                 | Nulla 15 jours                                         |
| Aut...                            | H.B.S.                                 | Monoclastique                   | 10 mois      | Estérases +<br>Peroxydases -<br>Ph.Alc. leuco +<br>27/100 | Envassement<br>hépatique<br>Leucocytose<br>: RAC       |
| TAR...                            | H.B.S. + L.L.C.<br>(Syndr. de Richter) | Monoclastique                   | 5 mois       | Estérases -<br>Peroxydases -<br>PAS Soudan bl-            | Nulla 1 mois                                           |
| COU...                            | H.B.S.                                 | Monoclastique                   | 12 mois      |                                                           | Méthotrexate<br>: RI 1 mois                            |
| VAR...                            | H.B.S.                                 | Monoclastique                   | 3 mois       | Apparition du<br>S.A.L. en RAC                            | Nulla 20 jours                                         |
| DE P...                           | H.B.S.                                 | Monoclastique                   | 6 mois       | Altération de<br>la thrombino-<br>formation               |                                                        |

|         |          |                     |         |                            |                                            |                                           |        |
|---------|----------|---------------------|---------|----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
| RUZ...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 12 mois | Collules très indifférenc. | Paraprotéine IgM                           | Nulle                                     |        |
| ALF...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 2 mois  |                            | 20 % cellules lympho-plasm. dans la M.Os.  | Nulle                                     | 1 mois |
| PRO...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 12 mois |                            | Apparition du S.A.L. en RAC dermatomyosite | Δ-1-Cortisone<br>M-Hydrazine<br>TEM = RAC |        |
| 450...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 12 mois |                            |                                            |                                           |        |
| CAR...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 3 mois  | Estérases +<br>PAS -       |                                            | Cytarabine :<br>RAC                       |        |
| LE P... | H.B.S. ? | Myélo-monoblastique | 1 mois  |                            | Tumeur épidurale                           | Δ-1-Cortisone<br>: RAC                    | 5 mois |
| JAF...  | H.B.S.   | Monoblastique       | 3 mois  |                            |                                            | Δ-1-Cortisone<br>L.Asparagine<br>se : RAC |        |



## C O N C L U S I O N S

---

Cent-dix observations de réticulosarcome ont été analysées.

On a divisé, sur l'aspect des coupes histologiques et sur l'aspect cytologique de frottis de 110 cas, les "réticulosarcomes" (desquels on a exclu le sarcome d'Ewing et le réticulosarcome osseux) en deux variétés : l'histiocytosarcome et l'histioblastosarcome.

La concordance entre les dénominations histologique et cytologique, dans chaque cas, a été excellente ; seules les tumeurs classées comme histiocytosarcome présentent un réseau continu et marqué de réticuline.

L'histioblastosarcome prédomine dans le sexe masculin.

Les expressions cliniques des deux variétés ne diffèrent d'une façon statistiquement significative qu'en ce qui concerne la fréquence des lésions cutanées : l'histiocytosarcome présente celles-ci dans 27 % des cas, l'histioblastosarcome dans 2,6 %.

Si la durée de leur évolution n'est pas différente, seul l'histioblastosarcome se transforme en leucémie aiguë, laquelle est de type "monoblastique" : cette transformation a été observée dans 17,5 % des cas, alors qu'elle ne l'a jamais été dans l'histiocytosarcome.

---

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur  
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté  
de Médecine,

G. BROUET

Le Président  
de la thèse,

G. MATHE

BIBLIOGRAPHIE

- OBERLING C.- Les réticulosarcomes et les réticulo-endothélio-sarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing).- Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1928, 17, 259.
- GHON A. et ROMAN B.- Ueber das Lymphosarkome.- Frankf. Etch. J. Path., 1916, 19, 1.
- SILHOL J. et ROUSLACROIX A.- Sarcome d'origine ganglionnaire à disposition strictement périthéliale.- Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1924, 13, 739.
- GOORMAGHTIG M.- La prolifération maligne du tissu réticulo-endothélial des ganglions lymphatiques.- C.R. Soc. Biol., 1925, 92, 457.
- EWING J.- Diffuse endothelioma of bone.- Proc. N.Y. Path. Soc., 1921, 21, 17.
- EWING J.- Further report on endothelial myeloma of bone.- Proc. N.Y. Path. Soc., 1924, 24, 93.
- EWING J.- A review of the classification of bone tumors.- Surg., Gynec., Obstr., 1939, 68, 971.
- EWING J.- Neoplastic disease.- 1 vol., Philadelphia, 1940, Saunders, ed.-

- FOOTE F.W. et ANDERSON H.R.- Histogenesis of Ewing's tumor.- Am. J. Path., 1941, 17, 497.
- MCCORMACK L.J., DOCKERTY M.B. et GHORMLEY R.K.- Ewing's sarcoma.- Cancer, 1952, 5, 85.
- LICHTENSTEIN L.- Bone tumors. 1 vol., Saint-Louis, 1952, Mosby ed.-
- FRIEDMAN B. et GOLD H.- Ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone.- Cancer, 1968, 22, 307.
- PARKER F. et JACKSON H.- Primary reticulum cell sarcoma of bone.- Surg., Gynec., Obstr., 1939, 68, 45.
- SABRAZES J. et DUPEIRE R.- Réticulo-endothélial-sarcome de la rate.- Bull. Ass. Anat., 1929, 10, 454.
- ROULET F.- Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten.- Virchows Arch., 1930, 277, 15.
- ROULET F.- Weitere Beiträge zur kenntniss des Retothelsarkoms der lymphknoten und anderer lymphoiden Organe.- Virchows Arch., 1932, 286, 702.
- CRACIUM E.C. et URSU A.L.- Réticulosarcome des ganglions lymphatiques.- Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1933, 22, 711.
- ADAM E.- Etude anatomo-clinique du réticulosarcome des ganglions lymphatiques et de l'amygdale.- Thèse Paris, 1934.
- STEVENIN H., BERGERET A., ALBOT G. et LEDOURDY J.- Le réticulosarcome de la rate.- Presse Méd., 1935, 43, 362.

MATHE G. et SEMAN G.- Aspects histologiques et cyto-  
logiques des leucémies et hématosarcomes.-  
1 vol., Paris, 1963, Maloine éd.-

DUSTIN P. et HOWET F.- Réticulosarcome généralisé, à  
point de départ cutané.- Acta Clin. Belg.,  
1949, 4, 213.

MASSON P.- Note de technique histologique.- Bull.  
Mém. Soc. Anat. Paris, 1912, 87, 290.

GALL E.A. et MALLORY T.B.- Malignant lymphoma.-  
Am. J. Path., 1942, 18, 381.

MATHE G.- La chimiothérapie des cancers. (Leucémies,  
hématosarcomes, tumeurs solides).- 1 vol.,  
Paris, 1966, Expansion éd., 2e éd.-

ROBB-SMITH A.H.T.- Reticulosis and reticulosarcoma.  
A histological classification.- J. Path.  
Bact., 1938, 47, 457.

RAPPAPORT H.- The histologic aspects of malignant  
lymphoreticular neoplasms, p. 174, in "Symp.  
Lymph. Tumours in Africa" - Paris, 1963, 1 vol.,  
S. Karger, éd., Bâle, 1964.

RAPPAPORT H.- Classification of neoplastic diseases  
of the reticular system, p. 394, in "Symp.  
Lymph. Tumours in Africa", Paris, 1963, 1 vol.,  
S. Karger, éd., Bâle, 1964.

WARREN S. and PICENA J.P.- Reticulum cell sarcoma of  
lymph nodes.- Amer. J. Path., 1941, 17, 385.

BESSIS M.- Contribution à l'étude histologique des  
réticulosarcomes.- Sang, 1946, 17, 7.

BESSIS M.- Contribution à l'étude de la cytologie

sanguine. I- Synchronisme d'évolution nucléocytoplasmique. II- Interprétation des conceptions cytogéniques. III- Etude cytologique des leucémies et des réticulosarcomes.- Rev. Hématol., 1946, 1, 45.

MAXIMOW A.A. et BLOOM W.- Blood forming and destroying tissues, p. 76. In "A textbook of histology", 2nd ed., Philadelphia, 1942, Saunders, éd.-

BALNER H.- Identification of peritoneal macrophages in mouse radiation chimeras.- Transplantation, 1963, 1, 217.

GOODMAN J.W.- On the origin of peritoneal fluid cells.- Blood, 1964, 23, 18.

VIROLAINEN M.- Hematopoietic origin of macrophages as studied by chromosome markers in mice.- J. Exp. Med., 1968, 127, 943.

LENNERT K.- Pathologie der Halslymphknoten.- Berlin, 1964, Springer, éd.-

DESAT P.B., MEHER-HOMJI D.R. et PAYMASTER J.C.- Les lymphomes malins. Etude clinique de 800 Hindous.- Cancer, 1965, 18, 25-33.

DESPREZ CURELY J.P., BISMUTH V. et LAUGIER A.- L'exploration radiologique des ganglions ilio-lombaires par lymphographie.- Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1962, 2, 91-112.

HILTON G., SUTTON P.M.- Malignant lymphomas ; classification, prognosis and treatment.- Lancet, 1962, 1, 283-287.

WINTROBE A.M.- Clinical hematology.- 1961. Lea and

Fibiger, ed.-

HOLLARD D.- Les réticulopathies du système lymphoïde chez l'adulte.- Thèse Lyon, 1960.

VERAGUTH P., CANDARSIS G.- Pronostic et traitement du réticulosarcome. Etude de 93 cas.- Schweiz. Med. Wschr., 1963, 93, 862-866.

BERMAN L.- Malignant lymphomas, their classification and relation to leukemia.- Blood, 1953, 8, 19-53.

BERKHEISER S.W.- Studies of the comparative morphology of monocytic leukemia and reticulum cell sarcoma.- Cancer, 1957, 10, 606-616.

LORTHOLARY P., BOIRON M., RIPAUT P., LEVY J.P., MANUS A., BERNARD J.- Leucémie lymphoïde chronique secondairement associée à une réticulopathie maligne. Syndrome de Richter.- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1964, 4, 629.

MIELOT F.- Syndrome de Richter. A propos de 5 observations.- Thèse Paris, 1965 (N° 973).

RICHTER M.N.- Generalized reticular cell sarcoma of lymphnodes associated with lymphatic leukemia.- Am. J. Path., 1928, 4, 285-292.

RICHTER M.N.- Origin of leukemic cells in monocytic leukemia.- Lab. Invest. 1956, 5, 151-161.

MORTA DA A.- Orbital reticulum cell sarcoma with monocytic leukemia. Report of two cases.- Arch. Ophth., 1962, 67, 572-577.

ZEFFREN J.L. et ULTMAN J.E.- Reticulum cell sarcoma terminating in acute leukemia.- Blood, 1960, 15, 277-284.

- ROSENBERG S.A., DIAMOND H.D., JASLOWITZ B. and CRAVER L.F.- Lymphosarcoma. A review of 1269 cases.- Medicine, 1961, 40, 31-84.
- PETERS M.V.- La contribution de la radiothérapie dans la guérison des lymphomes au premier stade.- Am. J. Roentgenol., 1963, 90, 956-967.
- MOLANDER D.W. and PACK G.T.- Traitement et survie de 883 malades atteints de lymphome malin.- Am. J. Roentgenol. 1965, 93, 154-159.
- CHRISTIANSON H.B., BRUNSTIG L.A., PERRY H.O.- Dermatomyositis : unusual features. Complications and treatment.- A.M.A. Arch. Derm., 1956, 74, 581.
- EWALD O.- Die leukämische reticuloendotheliose.- Deutsch. Arch. Klin. Med., 1923, 142, 222-228.
- RAPPAPORT H., WINTER W.J., HICKS E.B.- Follicular lymphoma, a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases.- Cancer, 1956, 9, 792-821.
- MATHE G., TUBIANA M., CALMAN F., CALMAN F., SCHLUMBERGER J.R., BERUMEN L., CHOQUET C., CATTAN A., SCHNEIDER M.- Les syndromes de leucémie aiguë au cours des hématosarcomes et des leucémies chroniques.- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1967, 1, 543-554.
- KAPLAN H.S.- Un défi à la radiothérapie : Les lymphomes malins.- N.R.F. Hématol., 1964, 4, 1-4.
- KAPLAN H.S., BAGSHAW M.A., ROSENBERG S.A.- Présentation du protocole d'essai thérapeutique des tumeurs ganglionnaires de l'Université de Stanford.- N.R.F. Hématol., 1964, 4, 95-100.

- FRESSINAUD L., GARDAIS J., SIMARD Cl., NASSIF N.-  
Association réticulosarcome leucémie myéloïde  
chronique.- Presse Méd., 1968, 76, 169-172.
- RAPPAPORT H.- Atlas of tumours of the hematopoietic  
system.- 1 vol., 1966. A.F.I.P., ed., Washing-  
ton D.C.-
- RAMBERT P., MALAISE E., LAUGIER A., SCHLINGER M.,  
TUBIANA M.- Données sur la vitesse de crois-  
sance des tumeurs humaines.- Bull. Cancer,  
1968, 55, 323-342.
- PENN I., PORTER K.A., BRETTSCHEIDER L., STARZL T.E.-  
Malignant lymphomas in transplantation patients.  
- IIInd. Int. Congress of the Transplantation  
Society, New-York, Sept. 1968, Sous presse.
- DAMESHEK W.- Acute monocytic leukemia.- Arch. Int.  
Med., 1930, 46, 178.
- NAEGELI O.- Blutkankreiten und Blut diagnostik.-  
Berlin, 1931, 1 vol., Springer, ed.-
-





